

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
31. Mai 2001 (31.05.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 01/38292 A2**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: C07C 213/00

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/11191

(22) Internationales Anmeldedatum:  
13. November 2000 (13.11.2000)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
199 56 786.7 25. November 1999 (25.11.1999) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme  
von US): BASF AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE];  
67056 Ludwigshafen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): DITRICH, Klaus  
[DE/DE]; Raiffeisenstrasse 26, 67161 Gönheim (DE).  
SIEGEL, Wolfgang [DE/DE]; Goethestrasse 34b, 67117  
Limburgerhof (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: BASF AKTIENGE-  
SELLSCHAFT; 67056 Ludwigshafen (DE).

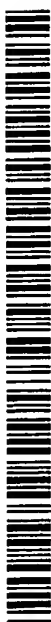
(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU,  
CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,  
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,  
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,  
MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL,  
TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW),  
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,  
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,  
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),  
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML,  
MR, NE, SN, TD, TG).

**Veröffentlicht:**

— Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu  
veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen  
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on  
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe  
der PCT-Gazette verwiesen.



WO 01/38292 A2

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING OPTICALLY ACTIVE AMINES

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG OPTISCH AKTIVER AMINE

(57) Abstract: The invention relates to a method for producing optically active amines. The invention also relates to a method for producing racemic amines, which can be racemically split using optically active carboxylic acids or enzymes. The invention additionally relates to racemic and optically active amines as well as to optically active amides.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung optisch aktiver Amine. Weiterhin betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung racemischer Amine, die mit optisch aktiven Carbonsäuren oder Enzymen racematgespalten werden können. Die Erfindung betrifft außerdem racemische und optisch aktive Amine sowie optisch aktive Amide.

## Verfahren zur Herstellung optisch aktiver Amine

## Beschreibung

5

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung optisch aktiver Amine. Weiterhin betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung racemischen Amine, die mit optisch aktiven Carbonsäuren oder Enzymen racematgespalten werden können. Die

10 Erfindung betrifft außerdem racemische und optisch aktive Amine sowie optisch aktive Amide.

Die Racematspaltung von Aminen durch Enzym-katalysierte Umsetzung mit Estern ist ebenso bekannt, wie die klassisch chemische

15 Racematspaltung über die Bildung von diastereomeren Salzen mit optisch aktiven Carbonsäuren (Advanced Organic Chemistry, Reactions, Mechanisms and Structure, Jerry March, Fourth Edition, John Wiley & Sons, Inc., 1992, ISBN 0-471-60180-2). So beschreibt Kitaguchi et al. (J. Amer. Chem. Soc. 111, 3094-3095, 1989)

20 beispielsweise die Racematspaltung von Aminen mit Trifluorethylbutyrat unter Subtilisin-Katalyse. Die Enantioselektivität dieser Reaktion ist jedoch stark lösungsmittelabhängig. Selbst mit dem geeignetsten der beschriebenen Lösungsmittel (3-Methyl-3-pentanol) wird nur eine mäßige Selektivität erreicht.

25

In WO 91/19002 wird ein Verfahren zur chiralen Anreicherung von asymmetrischen primären Aminen beschrieben, bei dem die Amine unter Subtilisin-Katalyse mit Ethylacetat oder Ethylbutyrat umgesetzt werden. Die dabei erzielten Enantiomerenüberschüsse sind

30 jedoch nicht befriedigend; außerdem werden lange Reaktionszeiten von einer bis mehreren Wochen benötigt.

Gotor et al. (J. Chem. Soc. Chem. Commun. 957-958, 1988) beschreiben die enantioselektive Acylierung von 2-Amino-butan-1-ol

35 mit Ethylacetat unter Katalyse von Schweinepankreas-Lipase (PPL). Dabei wird der verwendete Ester (Ethylacetat) auch als Lösungsmittel eingesetzt. Bei Verwendung anderer Lösungsmittel bzw. anderer Enzyme werden keine befriedigenden Ergebnisse erzielt.

40 Von Brieva et al. (J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1386-1387, 1990) wird die enantioselektive Synthese von Amiden aus racemischen primären Aminen durch Umsatz mit 2-Chlorpropionat unter Katalyse von Subtilisin in Hexan oder Candida cylindracea Lipase in 3-Methyl-3-pentanol beschrieben.

45

Quiros et al. (Tetrahedron: Asymmetry 4, 1105-1112, 1993) beschreiben die Lipase-katalysierte Synthese von optisch aktiven Amiden aus racemischen  $\alpha$ -Halogen-substituierten Propionsäureethylestern und primären Aminen. Die bei dieser Umsetzung er-

5 reichte Enantioselektivität kann jedoch nicht zufriedenstellen.

Asensio et al. (Tetrahedron Letters 32, 4197-4198, 1991) beschreiben die Lipase-katalysierte enantioselektive Acylierung von sekundären Aminen. Diese Reaktion verläuft jedoch nur bei einem

10 Amin enantioselektiv und auch dort nur mit mäßigem Erfolg. Andere Amine zeigen überhaupt keine Enantioselektivität.

In US 5,057,607 wird die N-Acylierung von 3-Amido-azetdionverbindungen mit Hilfe der Penicillin G-Amidase beschrieben.

15 Die Penicillin G-Amidase hat jedoch nur ein sehr eingeschränktes Substratspektrum, so daß sie nur für die Herstellung von  $\beta$ -Lactamen verwendet werden kann.

In WO 95/08636 wird ein Verfahren zur Racematspaltung von primären und sekundären Aminen durch Enzym-katalysierte

20 Acylierung beschrieben. Weitere Schriften, die Verfahren zur Enzym-katalysierten Racematspaltung von Aminen beschreiben, sind beispielsweise WO 96/23894, WO 97/20946, WO 97/2871, WO 97/46698 und WO 98/03465.

25 In den oben genannten Schriften werden verschiedene Methoden zur Racematspaltung von Aminen beschrieben. Als Produkt der Racematspaltung wird neben dem eigentlichen Wertprodukt auch immer 50 % des unerwünschten Enantiomers gebildet. Für eine wirtschaftliche

30 Nutzung dieser Verfahren ist es wichtig, daß dieses unerwünschte Enantiomer racemisiert und in den Racematspaltungsprozeß rückgeführt werden kann oder aber daß dieses zunächst unerwünschte Enantiomer ebenfalls eine für chemische Synthesen gesuchte Verbindung und damit ein Wertprodukt ist. Bei der enzymatischen

35 Racematspaltung fällt eines der Enantiomere in Form des Amides an. Ist dieses Amid das Wertprodukt, so muß es unter Erhalt des Stereozentrums gespalten werden. Ein derartiges Verfahren zur Spaltung optisch aktiver Amide unter Erhalt des Stereozentrums wird beispielsweise in US 5,905,167 beschrieben.

40 Ein wesentliches Problem für die technische Racematspaltung optisch aktiver funktionalisierter Amine wie Aminoalkohole ist nach wie vor die Bereitstellung des racemischen Aminoalkohols, der als Ausgangsmaterial für die Racematspaltung verwendet wird.

45 Für ein wirtschaftliches Verfahren ist es erforderlich, daß eine einfache, sichere und kostengünstige Synthese zum racemischen funktionalisierten Amin zur Verfügung steht. Von Murata et al.

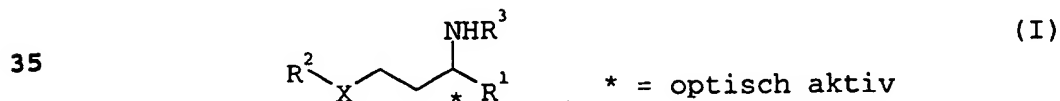
## 3

(J. Chem. Soc. Jpn, Ind. Chem. Sect. 56, 1953: 628, Chem. Abstr. 49, 1955, 7517g) wird ein Verfahren zur Herstellung von 1-Benzoyloxy-3-butanon aus 3-Buten-2-on unter Verwendung von 3 Äquivalenten Benzylalkohol und 0,04 mol% Na-Methanolat beschrieben. Von Nachteil bei dieser Methode ist, daß der überschüssige Benzylalkohol über einen weiteren Verfahrensschritt abgetrennt werden muß. Außerdem kommt es bei der Ausführung des Verfahrens immer wieder zur Rückspaltung des Produkts in die Ausgangsmaterialien, das heißt es fehlt an der für ein technisches Verfahren notwendigen Prozeßsicherheit.

Die bisher bekannten Verfahren zur Racematspaltung und Bereitstellung der racemischen funktionalisierten Amine haben den Nachteil, daß sie nicht die für eine technische Nutzung erforderliche Einfachheit und Prozeßsicherheit haben und damit nur unter ganz speziellen Bedingungen durchgeführt werden können. Außerdem benötigen sie eine erhebliche Mengen an Ausgangsmaterialien für die Synthese des racemischen Edukts, so daß ein darauf aufbauendes Verfahren nicht wirtschaftlich ist.

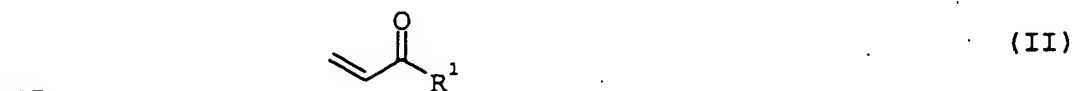
Es bestand daher die Aufgabe, ein Verfahren zur Synthese racemischer funktionalisierter Amine wie Aminoalkohole sowie ein darauf aufbauendes Verfahren zur Racematspaltung der racemischen Amine bereitzustellen, das eine hohe Prozessicherheit bei hoher Enantioselektivität in der Racematspaltung gewährleistet und in einem weiten Bereich von Reaktionsbedingungen eingesetzt werden kann und dabei mit möglichst geringen Mengen an Edukt und Katalysator auskommt, so daß die Kosten des Gesamtverfahrens weiter gesenkt werden können.

Diese Aufgabe wurde gelöst durch ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I

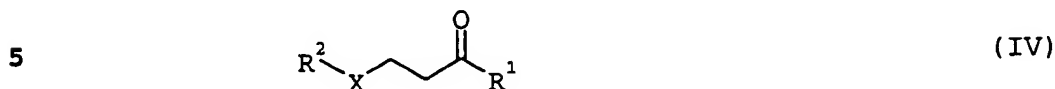


dadurch gekennzeichnet, daß es folgende Verfahrensschritte umfaßt:

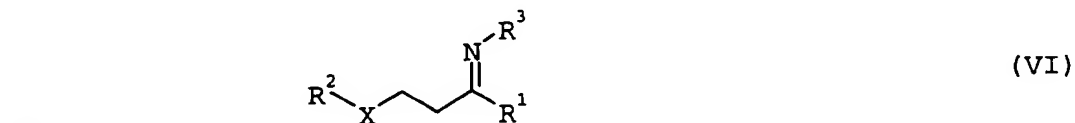
40 a) Umsetzung von Verbindungen der allgemeinen Formel II



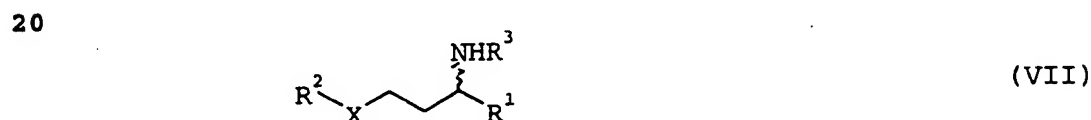
mit Verbindungen der Formel  $R^2-XH$  (III) in Gegenwart einer Base zu Verbindungen der allgemeinen Formel IV



- b) Umsetzung der Reaktionslösung von Verbindungen der allgemeinen Formel IV mit einer Verbindung der allgemeinen Formel  $NH_2R^3$  (V) zu Verbindungen der allgemeinen Formel VI

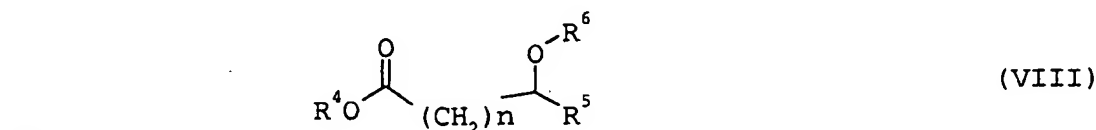


- c) Hydrierung von Verbindungen der allgemeinen Formel VI zu Verbindungen der allgemeinen Formel VII



25 in Gegenwart eines Hydrierkatalysators,

- d) Racematspaltung von Verbindungen der allgemeinen Formel VII zu Verbindungen der allgemeinen Formel I mit einer optisch aktiven Carbonsäure oder mit Estern der allgemeinen Formel VIII



in Gegenwart einer Lipase oder Esterase, wobei die Substituenten und Variablen in den Formeln I, II, III, IV, V, VI, VII und VIII folgende Bedeutung haben:

- 40  $R^1$  substituiertes oder unsubstituiertes, verzweigtes oder unverzweigtes  $C_1$ - $C_{10}$ -Alkyl-,  $C_2$ - $C_{10}$ -Alkenyl-,  $C_2$ - $C_{10}$ -Alkinyl-, Arylalkyl-, Aryl-, Hetarylalkyl- oder Hetaryl-,
- 45  $R^2$  substituiertes oder unsubstituiertes, verzweigtes oder unverzweigtes  $C_1$ - $C_{10}$ -Alkyl-,  $C_3$ - $C_{10}$ -Alkenyl-,  $C_3$ - $C_{10}$ -Alkinyl-, Arylalkyl-, Aryl-, Hetarylalkyl- oder Hetaryl-,

## 5

- R<sup>3</sup> Wasserstoff, Hydroxyl-, substituiertes oder unsubstituiertes, verzweigtes oder unverzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl-, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Alkenyl- oder C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Alkinyl-,
- 5 R<sup>4</sup> substituiertes oder unsubstituiertes, verzweigtes oder unverzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl-,
- R<sup>5</sup> Wasserstoff, substituiertes oder unsubstituiertes, verzweigtes oder unverzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl-,
- 10 R<sup>6</sup> Wasserstoff, substituiertes oder unsubstituiertes, verzweigtes oder unverzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl- oder substituiertes oder unsubstituiertes Phenyl,
- 15 X = Sauerstoff oder Stickstoff, bevorzugt Sauerstoff
- n = 0 oder 1.

R<sup>1</sup> bezeichnet in den Verbindungen der Formeln I, II, IV, VI, VII  
20 und IX substituiertes oder unsubstituiertes, verzweigtes oder unverzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkenyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkinyl-, Arylalkyl-, Aryl-, Hetarylalkyl- oder Hetaryl-. Bevorzugte Reste von R<sup>1</sup> sind substituiertes oder unsubstituiertes, verzweigtes oder unverzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl- oder Aryl-.

25

Als Alkylreste seien substituierte oder unsubstituierte verzweigte oder unverzweigte C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkylketten wie beispielsweise Methyl, Ethyl, n-Propyl, 1-Methylethyl, n-Butyl, 1-Methylpropyl, 2-Methylpropyl, 1,1-Dimethylethyl, n-Pentyl, 1-Methylbutyl,  
30 2-Methylbutyl, 3-Methylbutyl, 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, n-Hexyl, 1,1-Dimethylpropyl, 1,2-Dimethylpropyl, 1-Methylpentyl, 2-Methylpentyl, 3-Methylpentyl, 4-Methylpentyl, 1,1-Dimethylbutyl, 1,2-Dimethylbutyl, 1,3-Dimethylbutyl, 2,2-Dimethylbutyl, 2,3-Dimethylbutyl, 3,3-Dimethylbutyl, 1-Ethylbutyl, 2-Ethylbutyl,  
35 1,1,2-Trimethylpropyl, 1,2,2-Trimethylpropyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, n-Heptyl, n-Octyl, n-Nonyl oder n-Decyl genannt. Bevorzugte Reste sind Methyl, Ethyl oder Propyl.

Als Alkenylreste seien verzweigte oder unverzweigte

- 40 C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkenylketten wie beispielsweise Ethenyl, Propenyl, 1-Butenyl, 2-Butenyl, 3-Butenyl, 2-Methylpropenyl, 1-Pentenyl, 2-Pentenyl, 3-Pentenyl, 4-Pentenyl, 1-Methyl-1-butenyl, 2-Methyl-1-butenyl, 3-Methyl-1-butenyl, 1-Methyl-2-butenyl, 2-Methyl-2-butenyl, 3-Methyl-2-butenyl, 1-Methyl-3-butenyl,  
45 2-Methyl-3-butenyl, 3-Methyl-3-butenyl, 1,1-Dimethyl-2-propenyl, 1,2-Dimethyl-1-propenyl, 1,2-Dimethyl-2-propenyl, 1-Ethyl-1-propenyl, 1-Ethyl-2-propenyl, 1-Hexenyl, 2-Hexenyl, 3-Hexenyl,

- 4-Hexenyl, 5-Hexenyl, 1-Methyl-1-pentenyl, 2-Methyl-1-pentenyl, 3-Methyl-1-pentenyl, 4-Methyl-1-pentenyl, 1-Methyl-2-pentenyl, 2-Methyl-2-pentenyl, 3-Methyl-2-pentenyl, 4-Methyl-2-pentenyl, 1-Methyl-3-pentenyl, 2-Methyl-3-pentenyl, 3-Methyl-3-pentenyl, 4-Methyl-3-pentenyl, 1-Methyl-4-pentenyl, 2-Methyl-4-pentenyl, 3-Methyl-4-pentenyl, 4-Methyl-4-pentenyl, 1,1-Dimethyl-2-butenyl, 1,1-Dimethyl-3-butenyl, 1,2-Dimethyl-1-butenyl, 1,2-Dimethyl-2-butenyl, 1,2-Dimethyl-3-butenyl, 1,3-Dimethyl-1-butenyl, 1,3-Dimethyl-2-butenyl, 1,3-Dimethyl-3-butenyl, 2,2-Dimethyl-3-butenyl, 2,3-Dimethyl-1-butenyl, 2,3-Dimethyl-2-butenyl, 2,3-Dimethyl-3-butenyl, 3,3-Dimethyl-1-butenyl, 3,3-Dimethyl-2-butenyl, 1-Ethyl-1-butenyl, 1-Ethyl-2-butenyl, 1-Ethyl-3-butenyl, 2-Ethyl-1-butenyl, 2-Ethyl-2-butenyl, 2-Ethyl-3-butenyl, 1,1,2-Trimethyl-2-propenyl, 1-Ethyl-1-methyl-2-propenyl, 1-Ethyl-2-methyl-1-propenyl, 1-Ethyl-2-methyl-2-propenyl, 1-Heptenyl, 2-Heptenyl, 3-Heptenyl, 4-Heptenyl, 5-Heptenyl, 6-Heptenyl, 1-Octenyl, 2-Octenyl, 3-Octenyl, 4-Octenyl, 5-Octenyl, 6-Octenyl, 7-Octenyl, Nonenyl oder Dekenyl genannt.

20

Als Alkinylreste seien verzweigte oder unverzweigte C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkinylketten, wie beispielsweise Ethinyl, Prop-1-in-1-yl, Prop-2-in-1-yl, n-But-1-in-1-yl, n-But-1-in-3-yl, n-But-1-in-4-yl, n-But-2-in-1-yl, n-Pent-1-in-1-yl, n-Pent-1-in-3-yl,

- 25 n-Pent-1-in-4-yl, n-Pent-1-in-5-yl, n-Pent-2-in-1-yl, n-Pent-2-in-4-yl, n-Pent-2-in-5-yl, 3-Methyl-but-1-in-3-yl, 3-Methyl-but-1-in-4-yl, n-Hex-1-in-1-yl, n-Hex-1-in-3-yl, n-Hex-1-in-4-yl, n-Hex-1-in-5-yl, n-Hex-1-in-6-yl, n-Hex-2-in-1-yl, n-Hex-2-in-4-yl, n-Hex-2-in-5-yl, n-Hex-2-in-6-yl, n-Hex-3-in-1-yl, n-Hex-3-in-2-yl, 3-Methyl-pent-1-in-1-yl, 3-Methyl-pent-1-in-3-yl, 3-Methyl-pent-1-in-4-yl, 3-Methyl-pent-1-in-5-yl, 4-Methyl-pent-1-in-1-yl, 4-Methyl-pent-2-in-4-yl oder 4-Methyl-pent-2-in-5-yl genannt.

- 35 Vorteilhafterweise sollte die Mehrfachbindung der Alkenyl- oder Alkinylreste nicht in alpha-Position zum Carbonylkohlenstoff liegen, da hierdurch die Selektivität der Reaktion [Verfahrensschritt (a)] negativ beeinflusst wird und gegebenenfalls eine Reinigung der Reaktionsprodukte erforderlich wird. Durch
- 40 Elektronen-schiebende und/oder sperrige Reste wie tert-Butyl kann die Selektivität in diesem Fall positiv beeinflusst werden.

Als Substituenten der oben genannten Reste von R<sup>1</sup> kommen prinzipiell bis auf Ketone oder Aldehyde alle denkbaren

- 45 Substituenten in Frage beispielsweise ein oder mehrere

Substituenten wie Halogen wie Fluor, Amino, Hydroxy, Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Alkoxy, Benzyloxy, Phenyl oder Benzyl.

Als Arylalkylreste seien verzweigt-kettige oder unverzweigt-kettige  
5 Phenyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkyl)- oder Naphthyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkyl)-Reste wie Phenylmethyl, Phenylethyl, Phenylpropyl, Phenyl-1-methylethyl, Phenylbutyl, Phenyl-1-methylpropyl, Phenyl-2-methylpropyl, Phenyl-1,1-dimethylethyl, Phenylpentyl, Phenyl-1-methylbutyl, Phenyl-2-methylbutyl, Phenyl-3-methylbutyl, Phenyl-2,2-dimethyl-  
10 propyl, Phenyl-1-ethylpropyl, Naphthylmethyl, Naphthylethyl, Naphthylpropyl, Naphthyl-1-methylethyl, Naphthylbutyl, Naphthyl-1-methylpropyl, Naphthyl-2-methylpropyl, Naphthyl-1,1-dimethylethyl, Naphthylpentyl, Naphthyl-1-methylbutyl, Naphthyl-2-methylbutyl, Naphthyl-3-methylbutyl, Naphthyl-2,2-dimethylpropyl, oder  
15 Naphthyl-1-ethylpropyl, sowie ihre isomeren oder stereoisomeren Formen genannt. Bevorzugte Reste sind verzweigt-kettige oder unverzweigt-kettige Phenyl- (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkyl)-Reste wie wie Phenylmethyl, Phenylethyl oder Phenylpropyl.

20 Als Arylreste seien beispielsweise Phenyl, Methoxyphenyl oder Naphthyl, oder aromatische Ringe oder Ringsysteme mit 6 bis 18 Kohlenstoffatomen im Ringsystem sowie bis zu 24 weiteren C-Atomen, die weitere nicht aromatische Ringe oder Ringsysteme mit 3 bis 8 C-Atomen im Ring bilden können, zu verstehen, die  
25 ggf. mit einem oder mehreren Resten wie Halogen wie Fluor, Amino, Hydroxy, Alkyl, Alkoxy oder anderen Resten substituiert sein können, genannt. Bevorzugt sind ggf. substituiertes Phenyl, Methoxyphenyl oder Naphthyl.

30 Als Hetaryl(alkyl)reste seien beispielsweise Hetarylalkylreste, die ein oder mehrere Stickstoff-, Schwefel- und/oder Sauerstoffatome im Ring oder Ringsystem enthalten und mit einer verzweigten oder unverzweigten C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkylenkette wie Methylen, Ethylen, n-Propylen, 1-Methylethylen, n-Butylen, 1-Methylpropylen,  
35 2-Methylpropylen, 1,1-Dimethylethylen, n-Pentylen, 1-Methylbutylen, 2-Methylbutylen, 3-Methylbutylen, 2,2-Dimethylpropylen oder 1-Ethylpropylen verbunden sind, genannt.

Als Hetarylreste seien einfache oder kondensierte aromatische  
40 Ringsysteme mit einem oder mehreren heteroaromatischen 3- bis 7gliedrigen Ringen, die ein oder mehrere Heteroatome wie N, O oder S enthalten können, und die ggf. mit einem oder mehreren Resten wie Halogen wie Fluor, Amino, Hydroxy, Thio, Alkyl, Alkoxy oder weiteren aromatischen oder weiteren gesättigten  
45 oder ungesättigten nicht aromatischen Ringen oder Ringsystemen substituiert sein können, genannt.



R<sup>2</sup> bezeichnet in den Verbindungen der Formeln I, III, IV, VI, VII und IX substituiertes oder unsubstituiertes, verzweigtes oder unverzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkenyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkynyl-, Arylalkyl-, Aryl-, Hetarylalkyl- oder Hetaryl-. Bevorzugte Reste von R<sup>1</sup> sind substituiertes oder unsubstituiertes, verzweigtes oder unverzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl- oder Arylalkyl-.

Als Alkylreste seien substituierte oder unsubstituierte verzweigte oder unverzweigte C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkylketten wie beispielsweise Methyl, Ethyl, n-Propyl, 1-Methylethyl, n-Butyl, 1-Methylpropyl-, 2-Methylpropyl, 1,1-Dimethylethyl, n-Pentyl, 1-Methylbutyl, 2-Methylbutyl, 3-Methylbutyl, 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, n-Hexyl, 1,1-Dimethylpropyl, 1,2-Dimethylpropyl, 1-Methylpentyl, 2-Methylpentyl, 3-Methylpentyl, 4-Methylpentyl, 1,1-Dimethylbutyl, 1,2-Dimethylbutyl, 1,3-Dimethylbutyl, 2,2-Dimethylbutyl, 2,3-Dimethylbutyl, 3,3-Dimethylbutyl, 1-Ethylbutyl, 2-Ethylbutyl, 1,1,2-Trimethylpropyl, 1,2,2-Trimethylpropyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, n-Heptyl, n-Octyl, n-Nonyl oder n-Decyl genannt. Bevorzugte Reste sind Methyl, Ethyl oder Propyl.

20

Als Alkenylreste seien verzweigte oder unverzweigte C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Alkenylketten wie beispielsweise 2-Propenyl, 2-Butenyl, 3-Butenyl, 2-Methylpropenyl, 2-Pentenyl, 3-Pentenyl, 4-Pentenyl, 1-Methyl-2-butenyl, 2-Methyl-2-butenyl, 3-Methyl-2-butenyl, 1-Methyl-3-butenyl, 2-Methyl-3-butenyl, 3-Methyl-3-butenyl, 1,1-Dimethyl-2-propenyl, 1,2-Dimethyl-2-propenyl, 1-Ethyl-2-propenyl, 2-Hexenyl, 3-Hexenyl, 4-Hexenyl, 5-Hexenyl, 1-Methyl-2-pentenyl, 2-Methyl-2-pentenyl, 3-Methyl-2-pentenyl, 4-Methyl-2-pentenyl, 1-Methyl-3-pentenyl, 2-Methyl-3-pentenyl, 3-Methyl-3-pentenyl, 4-Methyl-3-pentenyl, 1-Methyl-4-pentenyl, 2-Methyl-4-pentenyl, 3-Methyl-4-pentenyl, 4-Methyl-4-pentenyl, 1,1-Dimethyl-2-butenyl, 1,1-Dimethyl-3-butenyl, 1,2-Dimethyl-2-butenyl, 1,2-Dimethyl-3-butenyl, 1,3-Dimethyl-2-butenyl, 1,3-Dimethyl-3-butenyl, 2,2-Dimethyl-3-butenyl, 2,3-Dimethyl-2-butenyl, 2,3-Dimethyl-3-butenyl, 3,3-Dimethyl-2-butenyl, 1-Ethyl-2-butenyl, 1-Ethyl-3-butenyl, 2-Ethyl-2-butenyl, 2-Ethyl-3-butenyl, 1,1,2-Trimethyl-2-propenyl, 1-Ethyl-1-methyl-2-propenyl, 1-Ethyl-2-methyl-2-propenyl, 2-Heptenyl, 3-Heptenyl, 4-Heptenyl, 5-Heptenyl, 6-Heptenyl, 2-Octenyl, 3-Octenyl, 4-Octenyl, 5-Octenyl, 6-Octenyl, 7-Octenyl, Nonenyl oder Dekenyl genannt. Bevorzugte Reste sind 2-Propenyl oder 2-Butenyl.

Als Alkynylreste seien verzweigte oder unverzweigte C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Alkynylketten, wie beispielsweise Prop-2-in-1-yl, n-But-1-in-3-yl, n-But-1-in-4-yl, n-Pent-1-in-3-yl, n-Pent-1-in-4-yl, n-Pent-1-in-5-yl, n-Pent-2-in-1-yl,

- n-Pent-2-in-4-yl, n-Pent-2-in-5-yl, 3-Methyl-but-1-in-3-yl, 3-Methyl-but-1-in-4-yl, n-Hex-1-in-3-yl, n-Hex-1-in-4-yl, n-Hex-1-in-5-yl, n-Hex-1-in-6-yl, n-Hex-2-in-1-yl, n-Hex-2-in-4-yl, n-Hex-2-in-5-yl, n-Hex-2-in-6-yl,  
5 n-Hex-3-in-1-yl, n-Hex-3-in-2-yl, 3-Methyl-pent-1-in-3-yl, 3-Methyl-pent-1-in-4-yl, 3-Methyl-pent-1-in-5-yl, 4-Methyl-pent-2-in-4-yl oder 4-Methyl-pent-2-in-5-yl genannt. Bevorzugter Rest ist Prop-2-in-1-yl.
- 10 Als Substituenten der oben genannten Reste von R<sup>2</sup> kommen prinzipiell alle denkbaren Substituenten in Frage beispielsweise ein oder mehrere Substituenten wie Halogen wie Fluor, Amino, Hydroxy, Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Alkoxy, Benzyloxy, Phenyl oder Benzyl.
- 15 Als Arylalkylreste seien verzweigt-kettige oder unverzweigt-kettige Phenyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkyl)- oder Naphthyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkyl)-Reste wie Phenylmethyl, Phenylethyl, Phenylpropyl, Phenyl-1-methylethyl, Phenylbutyl, Phenyl-1-methylpropyl, Phenyl-2-methylpropyl,  
20 Phenyl-1,1-dimethylethyl, Phenylpentyl, Phenyl-1-methylbutyl, Phenyl-2-methylbutyl, Phenyl-3-methylbutyl, Phenyl-2,2-dimethylpropyl, Phenyl-1-ethylpropyl, Naphthylmethyl, Naphthylethyl, Naphthylpropyl, Naphthyl-1-methylethyl, Naphthylbutyl, Naphthyl-1-methylpropyl, Naphthyl-2-methylpropyl, Naphthyl-1,1-dimethyl-  
25 ethyl, Naphthylpentyl, Naphthyl-1-methylbutyl, Naphthyl-2-methylbutyl, Naphthyl-3-methylbutyl, Naphthyl-2,2-dimethylpropyl, oder Naphthyl-1-ethylpropyl, sowie ihre isomeren oder stereoisomeren Formen genannt. Bevorzugte Reste sind Phenylmethyl-, Phenylethyl- oder Naphthylmethyl.
- 30 Als Arylreste seien beispielsweise Phenyl, Methoxyphenyl oder Naphthyl, oder aromatische Ringe oder Ringsysteme mit 6 bis 18 Kohlenstoffatomen im Ringsystem sowie bis zu 24 weiteren C-Atomen, die weitere nicht aromatische Ringe oder Ringsysteme  
35 mit 3 bis 8 C-Atomen im Ring bilden können, zu verstehen, die ggf. mit einem oder mehreren Resten wie Halogen wie Fluor, Amino, Hydroxy, Alkyl, Alkoxy oder anderen Resten substituiert sein können, genannt. Bevorzugt sind ggf. substituierte Phenyl, Methoxyphenyl oder Naphthyl.
- 40 Als Hetaryl(alkyl)reste seien beispielsweise Hetarylalkylreste, die ein oder mehrere Stickstoff-, Schwefel- und/oder Sauerstoffatome im Ring oder Ringsystem enthalten und mit einer verzweigten oder unverzweigten C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkylenkette wie Methylen, Ethylen,  
45 n-Propylen, 1-Methylethylen, n-Butylen, 1-Methylpropylen, 2-Methylpropylen, 1,1-Dimethylethylen, n-Pentylen, 1-Methyl-

butylen, 2-Methylbutylen, 3-Methylbutylen, 2,2-Dimethylpropylen oder 1-Ethylpropylen verbunden sind, genannt.

Als Hetarylreste seien einfache oder kondensierte aromatische Ringsysteme mit einem oder mehreren heteroaromatischen 3- bis 7gliedrigen Ringen, die ein oder mehrere Heteroatome wie N, O oder S enthalten können, und die ggf. mit einem oder mehreren Resten wie Halogen wie Fluor, Amino, Hydroxy, Thio, Alkyl, Alkoxy oder weiteren aromatischen oder weiteren gesättigten oder ungesättigten nicht aromatischen Ringen oder Ringsystemen substituiert sein können, genannt.

R<sup>3</sup> bezeichnet in den Verbindungen der Formeln I, V, VI, VII und IX Wasserstoff, Hydroxyl-, substituiertes oder unsubstituiertes, verzweigtes oder unverzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl-, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Alkenyl- oder C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Alkynyl-. Bevorzugte Reste sind Wasserstoff oder Hydroxyl-.

Als Alkylreste seien substituierte oder unsubstituierte verzweigte oder unverzweigte C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkylketten wie beispielsweise Methyl, Ethyl, n-Propyl, 1-Methylethyl, n-Butyl, 1-Methylpropyl-, 2-Methylpropyl, 1,1-Dimethylethyl, n-Pentyl, 1-Methylbutyl, 2-Methylbutyl, 3-Methylbutyl, 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, n-Hexyl, 1,1-Dimethylpropyl, 1,2-Dimethylpropyl, 1-Methylpentyl, 2-Methylpentyl, 3-Methylpentyl, 4-Methylpentyl, 1,1-Dimethylbutyl, 1,2-Dimethylbutyl, 1,3-Dimethylbutyl, 2,2-Dimethylbutyl, 2,3-Dimethylbutyl, 3,3-Dimethylbutyl, 1-Ethylbutyl, 2-Ethylbutyl, 1,1,2-Trimethylpropyl, 1,2,2-Trimethylpropyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, n-Heptyl, n-Octyl, n-Nonyl oder n-Decyl genannt. Bevorzugte Reste sind Methyl, Ethyl oder Propyl.

Als Alkenylreste seien verzweigte oder unverzweigte C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Alkenylketten wie beispielsweise Propenyl, 2-Butenyl, 3-Butenyl, 2-Methylpropenyl, 2-Pentenyl, 3-Pentenyl, 4-Pentenyl, 1-Methyl-2-butenyl, 2-Methyl-2-butenyl, 3-Methyl-2-butenyl, 1-Methyl-3-butenyl, 2-Methyl-3-butenyl, 3-Methyl-3-butenyl, 1,1-Dimethyl-2-propenyl, 1,2-Dimethyl-2-propenyl, 1-Ethyl-2-propenyl, 2-Hexenyl, 3-Hexenyl, 4-Hexenyl, 5-Hexenyl, 1-Methyl-2-pentenyl, 2-Methyl-2-pentenyl, 3-Methyl-2-pentenyl, 4-Methyl-2-pentenyl, 1-Methyl-3-pentenyl, 2-Methyl-3-pentenyl, 3-Methyl-3-pentenyl, 4-Methyl-3-pentenyl, 1-Methyl-4-pentenyl, 2-Methyl-4-pentenyl, 3-Methyl-4-pentenyl, 4-Methyl-4-pentenyl, 1,1-Dimethyl-2-butenyl, 1,1-Dimethyl-3-butenyl, 1,2-Dimethyl-2-butenyl, 1,2-Dimethyl-3-butenyl, 1,3-Dimethyl-2-butenyl, 1,3-Dimethyl-3-butenyl, 2,2-Dimethyl-3-butenyl, 2,3-Dimethyl-2-butenyl, 2,3-Dimethyl-3-butenyl, 3,3-Dimethyl-2-butenyl, 1-Ethyl-2-butenyl, 1-Ethyl-3-butenyl, 2-Ethyl-2-butenyl, 2-Ethyl-3-butenyl,

1,1,2-Trimethyl-2-propenyl, 1-Ethyl-1-methyl-2-propenyl,  
1-Ethyl-2-methyl-2-propenyl, 2-Heptenyl, 3-Heptenyl, 4-Heptenyl,  
5-Heptenyl, 6-Heptenyl, 2-Octenyl, 3-Octenyl, 4-Octenyl,  
5-Octenyl, 6-Octenyl, 7-Octenyl, Nonenyl oder Dekenyl genannt.

5

Als Alkinylreste seien verzweigte oder unverzweigte  
C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Alkinylketten, wie beispielsweise Prop-2-in-1-yl,  
n-But-1-in-3-yl, n-But-1-in-4-yl, n-But-2-in-1-yl,  
n-Pent-1-in-3-yl, n-Pent-1-in-4-yl, n-Pent-1-in-5-yl,

- 10 n-Pent-2-in-1-yl, n-Pent-2-in-4-yl, n-Pent-2-in-5-yl,  
3-Methyl-but-1-in-3-yl, 3-Methyl-but-1-in-4-yl, n-Hex-1-in-3-yl,  
n-Hex-1-in-4-yl, n-Hex-1-in-5-yl, n-Hex-1-in-6-yl, n-  
Hex-2-in-1-yl, n-Hex-2-in-4-yl, n-Hex-2-in-5-yl, n-Hex-2-in-6-yl,  
n-Hex-3-in-1-yl, n-Hex-3-in-2-yl, 3-Methyl-pent-1-in-3-yl,  
15 3-Methyl-pent-1-in-4-yl, 3-Methyl-pent-1-in-5-yl, 4-Methyl-  
pent-2-in-4-yl oder 4-Methyl-pent-2-in-5-yl genannt.

- Als Substituenten der oben genannten Reste von R<sup>3</sup> kommen prinzi-  
piell alle denkbaren Substituenten in Frage beispielsweise ein  
20 oder mehrere Substituenten wie Halogen wie Fluor, Amino, Hydroxy,  
Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Alkoxy, Benzyloxy, Phenyl oder Benzyl.

R<sup>4</sup> bezeichnet in den Verbindungen der Formeln VIII substituiertes  
oder unsubstituiertes, verzweigtes oder unverzweigtes

- 25 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl-.

Als Alkylreste seien substituierte oder unsubstituierte ver-  
zweigte oder unverzweigte C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkylketten wie beispielsweise  
Methyl, Ethyl, n-Propyl, 1-Methylethyl, n-Butyl, 1-Methylpropyl-,  
30 2-Methylpropyl, 1,1-Dimethylethyl, n-Pentyl, 1-Methylbutyl,  
2-Methylbutyl, 3-Methylbutyl, 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl,  
n-Hexyl, 1,1-Dimethylpropyl, 1,2-Dimethylpropyl, 1-Methylpentyl,  
2-Methylpentyl, 3-Methylpentyl, 4-Methylpentyl, 1,1-Dimethyl-  
butyl, 1,2-Dimethylbutyl, 1,3-Dimethylbutyl, 2,2-Dimethylbutyl,  
35 2,3-Dimethylbutyl, 3,3-Dimethylbutyl, 1-Ethylbutyl, 2-Ethylbutyl,  
1,1,2-Trimethylpropyl, 1,2,2-Trimethylpropyl, 1-Ethyl-1-methyl-  
propyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, n-Heptyl, n-Octyl, n-Nonyl oder  
n-Decyl genannt. Bevorzugte Reste sind Methyl, Ethyl, 1-Methyl-  
ethyl, Propyl, Butyl oder Pentyl.

40

Als Substituenten der oben genannten Reste von R<sup>4</sup> kommen  
prinzipiell alle denkbaren Substituenten in Frage beispielsweise  
ein oder mehrere Substituenten wie Halogen wie Fluor, Chlor oder  
Brom, Cyano, Nitro, Amino, Hydroxy, Alkyl, Cycloalkyl, Aryl,

- 45 Alkoxy, Benzyloxy, Phenyl oder Benzyl. Bevorzugte Substituenten

## 12

sind Halogen wie Chlor oder Brom, Cyano, Benzyloxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl- oder Hydroxy.

R<sup>5</sup> bezeichnet in den Verbindungen der Formeln VIII und IX Wasserstoff, substituiertes oder unsubstituiertes, verzweigtes oder unverzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl-.

Als Alkylreste seien substituierte oder unsubstituierte verzweigte oder unverzweigte C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkylketten wie beispielsweise  
10 Methyl, Ethyl, n-Propyl, 1-Methylethyl, n-Butyl, 1-Methylpropyl-, 2-Methylpropyl, 1,1-Dimethylethyl, n-Pentyl, 1-Methylbutyl, 2-Methylbutyl, 3-Methylbutyl, 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, n-Hexyl, 1,1-Dimethylpropyl, 1,2-Dimethylpropyl, 1-Methylpentyl, 2-Methylpentyl, 3-Methylpentyl, 4-Methylpentyl, 1,1-Dimethyl-  
15 butyl, 1,2-Dimethylbutyl, 1,3-Dimethylbutyl, 2,2-Dimethylbutyl, 2,3-Dimethylbutyl, 3,3-Dimethylbutyl, 1-Ethylbutyl, 2-Ethylbutyl, 1,1,2-Trimethylpropyl, 1,2,2-Trimethylpropyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, n-Heptyl, n-Octyl, n-Nonyl oder n-Decyl genannt. Bevorzugte Reste sind Wasserstoff, Methyl, Ethyl  
20 oder Propyl.

Als Substituenten der oben genannten Reste von R<sup>5</sup> kommen prinzipiell alle denkbaren Substituenten in Frage beispielsweise ein oder mehrere Substituenten wie Halogen wie Fluor, Chlor oder  
25 Brom, Cyano, Nitro, Amino, Hydroxy, Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Alkoxy, Benzyloxy, Phenyl oder Benzyl.

R<sup>6</sup> bezeichnet in den Verbindungen der Formeln VIII und IX Wasserstoff, substituiertes oder unsubstituiertes, verzweigtes oder  
30 unverzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl- oder substituiertes oder unsubstituiertes Phenyl.

Als Alkylreste seien substituierte oder unsubstituierte verzweigte oder unverzweigte C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkylketten wie beispielsweise  
35 Methyl, Ethyl, n-Propyl, 1-Methylethyl, n-Butyl, 1-Methylpropyl-, 2-Methylpropyl, 1,1-Dimethylethyl, n-Pentyl, 1-Methylbutyl, 2-Methylbutyl, 3-Methylbutyl, 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, n-Hexyl, 1,1-Dimethylpropyl, 1,2-Dimethylpropyl, 1-Methylpentyl, 2-Methylpentyl, 3-Methylpentyl, 4-Methylpentyl, 1,1-Dimethyl-  
40 butyl, 1,2-Dimethylbutyl, 1,3-Dimethylbutyl, 2,2-Dimethylbutyl, 2,3-Dimethylbutyl, 3,3-Dimethylbutyl, 1-Ethylbutyl, 2-Ethylbutyl, 1,1,2-Trimethylpropyl, 1,2,2-Trimethylpropyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, n-Heptyl, n-Octyl, n-Nonyl oder n-Decyl genannt. Bevorzugte Reste sind Methyl, Ethyl oder Propyl.

## 13

Als Substituenten der oben genannten Reste von R<sup>6</sup> kommen prinzipiell alle denkbaren Substituenten in Frage beispielsweise ein oder mehrere Substituenten wie Halogen wie Fluor, Chlor oder Brom, Cyano, Nitro, Amino, Hydroxy, Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Alkoxy, Benzyloxy, Phenyl oder Benzyl.

Die Erfindung betrifft weiterhin ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel VII

10



15 dadurch gekennzeichnet, daß es folgende Verfahrensschritte umfaßt:

a) Umsetzung von Verbindungen der allgemeinen Formel II

20



mit Verbindungen der Formel R<sup>2</sup>-XH (III) in Gegenwart einer Base zu Verbindungen der allgemeinen Formel IV

25



30

b) Umsetzung der Reaktionslösung von Verbindungen der allgemeinen Formel IV mit einer Verbindung der allgemeinen Formel NH<sub>2</sub>R<sup>3</sup> (V) zu Verbindungen der allgemeinen Formel VI

35



40 c) Hydrierung von Verbindung der allgemeinen Formel VI zu Verbindungen der allgemeinen Formel VII in Gegenwart eines Hydrierkatalysators, wobei die Substituenten und Variablen in den Formeln II, III, IV, V, VI und VII die gemäß Anspruch 1 genannte Bedeutung haben.

45

Schema I gibt die erfindungsgemäßen Verfahren zur besseren Übersicht beispielhaft wieder. Die Verfahrensschritte (a) bis (d) entsprechen dem Verfahren zur Herstellung funktionalisierter optisch aktiver Amine beispielsweise optisch aktiver Amino-  
5 alkohole oder optisch aktiver Diamine. Die Verfahrensschritte (a) bis (c) entsprechen dem Verfahren zur Herstellung funktionalisierter racemischer Amine, die anschließend einer Racematspaltung unterzogen werden können. In Schema I wird diese Racematspaltung am Beispiel der enzymatischen Racematspaltung gezeigt. Sie kann  
10 aber auch über andere Verfahren zur Racematspaltung vorgenommen werden wie die klassisch chemische Racematspaltung über diastereomere Salze, oder über chromatographische Verfahren. Die in Schema I bezeichneten Substituenten und Variablen haben die oben genannte Bedeutung. Das Schema gibt außerdem die optionale  
15 Möglichkeit der Neutralisierung der unter Schritt (a) erhaltenen Reaktionslösung vor der Umsetzung mit Verbindungen der allgemeinen Struktur bzw. Formel  $\text{NH}_2\text{R}^3$  (V) wieder. Werden Verbindungen der allgemeinen Formel  $\text{R}^2\text{-XH}$  (III) in einem großen Überschuß bezogen auf den Reaktionspartner (II) eingesetzt, so ist eine  
20 Neutralisierung der Reaktionslösung vor der weiteren Umsetzung erforderlich, da es sonst bei der Abreicherung der überschüssigen Verbindung  $\text{R}^2\text{-XH}$  zur unerwünschten Rückspaltung des Reaktionsproduktes kommt. Dies führt zu Ausbeuteverlusten und macht eine Aufreinigung des Produktes erforderlich. Bei Verwendung der  
25 erfindungsgemäßen vorteilhaften Menge der Verbindung (III) von 0,5 bis 2,5 Äquivalenten, bevorzugt 0,5 bis 2,0; besonders bevorzugt von 0,7 bis 1,5; ganz besonders bevorzugt von 0,9 bis 1,1 Äquivalenten bezogen auf den Reaktionspartner (II) ist eine Abreicherung nicht erforderlich und eine Neutralisation der  
30 Reaktionslösung vor dem Verfahrensschritt b in den erfindungsgemäßen Verfahren vorteilhafterweise nicht erforderlich. Sie kann jedoch je nach Edukten vorteilhaft vorgenommen werden, um die Verfahrenssicherheit zu erhöhen. Zur Neutralisation können alle üblichen Mineralsäuren wie  $\text{HCl}$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$  oder  $\text{H}_3\text{PO}_4$  oder organische  
35 Säuren wie niedere aliphatische Carbonsäuren wie Ameisensäure verwendet werden. Bevorzugt wird ortho-Phosphorsäure verwendet.

Als Base für das erfindungsgemäße Verfahren in Verfahrensschritt (a) sind prinzipiell alle Basen geeignet, die die Addition der  
40 Verbindung (III) an das Michaelssystem der Verbindung (II) katalysieren können wie  $\text{NaOH}$ ,  $\text{KOH}$ , tertiäre Amine oder Alkali- und Erdalkalialkoholate. Als vorteilhafte Basen seien beispielhaft Alkali- und Erdalkalialkoholate wie Natriummethanolat, Natriumethanolat, Natriumbutanolat, Natrium-tert.-butanolat, Kalium-  
45 tert.-butanolat oder starke basische Amine wie Diazabicycloundecen genannt. Die Base wird als Katalysator vorteilhaft in einer Konzentration von 0,001 bis 10 mol%, bevorzugt von 0,01 bis

## 15

5 mol%, besonders bevorzugt von 0,3 bis 0,5 mol% bezogen auf die eingesetzte Verbindung (III) verwendet.

Verfahrensschritt (a) der erfindungsgemäßen Verfahren kann in  
5 Gegenwart eines unter Reaktionsbedingungen inerten, aprotischen Lösungsmittels durchgeführt werden. Beispiele für Lösungsmittel sind Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Cyclohexan, Benzol oder Toluol oder Ether wie Methyltertiärbutylether (= MTBE), Diethylether, Dibutylether oder Tetrahydrofuran (= THF). Vorteilhaft wird die  
10 Reaktion in Abwesenheit eines Lösungsmittels durchgeführt.

Die Reaktion [Verfahrensschritt (a)] wird vorteilhaft bei einer Temperatur von -30 bis +50°C, bevorzugt von -5 bis + 10°C durchgeführt.

15

Vorteilhafte Verbindungen der allgemeinen Formel (V) sind neben Ammoniak, primäre und sekundäre aliphatische Amine und Hydroxylamin. Vorteilhaft wird Verfahrensschritt (b) mit Hydroxylamin durchgeführt, das als wäßrige Lösung, oder als wäßrige Lösung  
20 seines Salzes wie z.B. Hydroxylamin-hydrochlorid, Hydroxylaminsulfat gegebenenfalls wie auch die anderen Verbindungen der Formel (V) in Anwesenheit einer Base wie Natronlauge oder Natriumacetat eingesetzt wird. Bevorzugt wird eine wäßrige Lösung des freien Hydroxylamins verwendet. Die Reaktion kann vorteilhaft  
25 in einem inerten, protischen Lösungsmittel wie Wasser oder einem Alkohol wie Methanol, Ethanol, Propanol, Butanol oder iso-Butanol durchgeführt werden. Bevorzugt wird die Reaktion in Wasser durchgeführt.

30 Die Reaktion [Verfahrensschritt (b)] wird vorteilhaft bei einer Temperatur von 0 bis + 100°C, bevorzugt von 20 bis 40°C durchgeführt.

Die Hydrierung in den erfindungsgemäßen Verfahren [Verfahrensschritt (c)] kann mit allen üblichen Hydrierkatalysatoren beispielsweise auf Basis von Ni, Co, Hg, Pt, Pd, Ru oder Rh durchgeführt werden. Ein üblicher für die homogene Katalyse verwendeter Katalysator ist beispielsweise der Wilkinson-Katalysator. Die Hydrierung kann in heterogener oder homogener Katalyse erfolgen.  
35 Aus wirtschaftlichen Gründen und wegen der guten Verfügbarkeit wird Raney-Nickel als Katalysator bevorzugt. Die Hydrierung wird vorteilhaft in einem unter den Reaktionsbedingungen inerten Lösungsmittel durchgeführt. Derartige Lösungsmittel sind beispielsweise Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Cyclohexan, Benzol  
40 oder Toluol, Ether wie MTBE, Diethylether, Dibutylether oder THF, oder Alkohole wie Methanol, Ethanol, Propanol, Butanol oder iso-



## 16

Butanol. Bevorzugt werden als Lösungsmittel THF oder Methanol verwendet.

Schema I: Verfahren zur Herstellung optisch aktiver Aminoalkohole

5

10

15

20

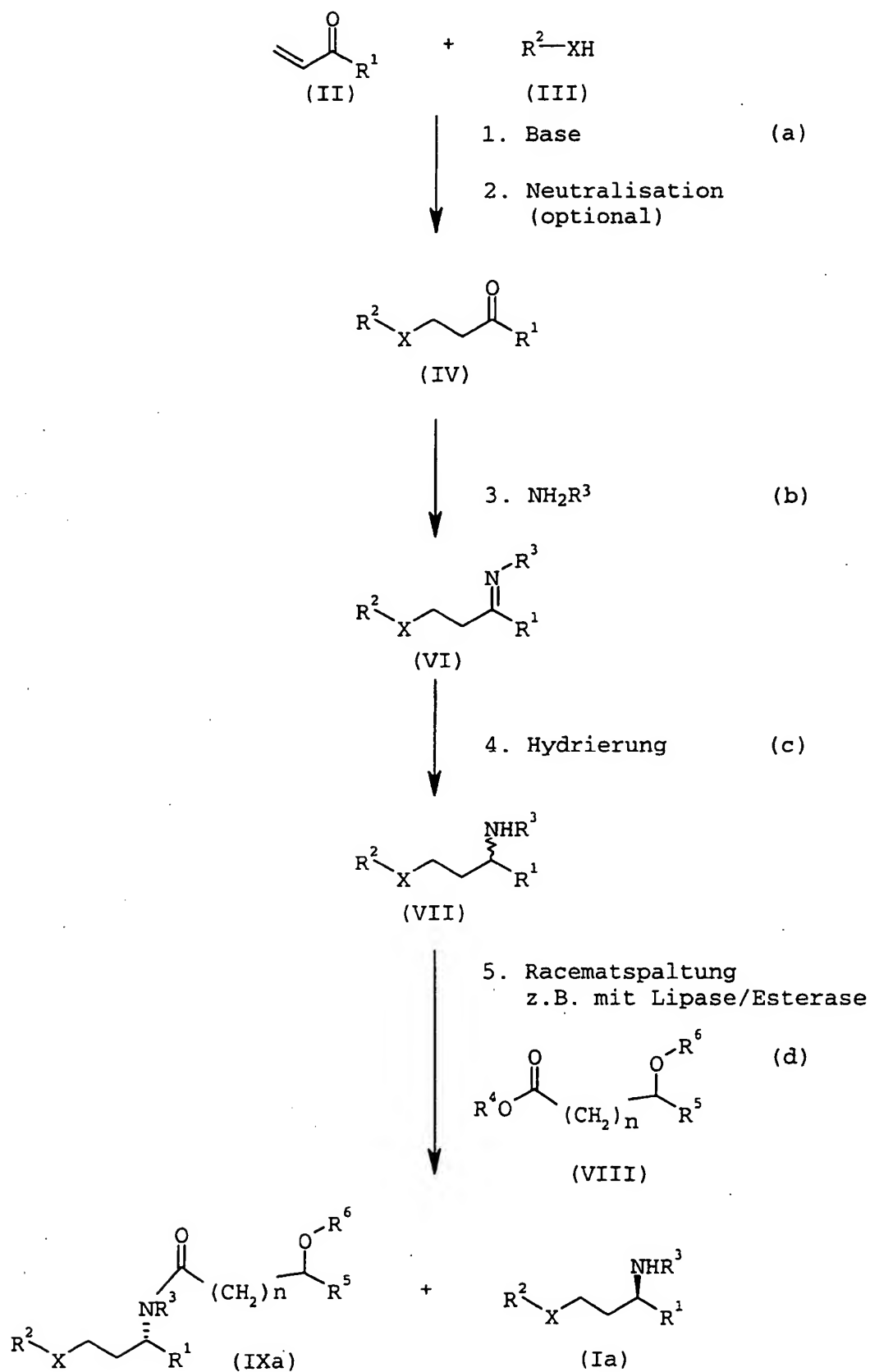
25

30

35

40

45



Die Reaktion [Verfahrensschritt (c)] wird vorteilhaft bei einer Temperatur von 0 bis +150°C, bevorzugt von 50 bis 100°C durchgeführt. Die Hydrierung wird üblicherweise in einem Druckbereich von Normaldruck bis 300 bar durchgeführt. Bevorzugt wird die

5 Reaktion bei einem Druck von 50 bis 150 bar durchgeführt.

Die Racematspaltung kann wie oben beschrieben über eine enzymatische oder klassisch chemische Racematspaltung erfolgen auch chromatographische Verfahren können verwendet werden. Bevorzugt

10 wird die Racematspaltung mit Hilfe von Enzymen oder diastereomere Salze durchgeführt, besonders bevorzugt über Enzyme.

Für die Trennung über diastereomere Salze kommen prinzipiell alle optisch aktiven Carbonsäuren in Frage. Vorteilhafte optisch

15 aktive Carbonsäuren sind Weinsäure, Di-benzoyl-Weinsäure, Mandelsäure, Camphersäure, Campersulfonsäure, p-Hydroxy-Mandelsäure, p-Cl-Mandelsäure, Phenoxypropionsäure, p-Hydroxy-phenoxypropionsäure oder Milchsäure. Bevorzugt wird zur Racematspaltung Mandelsäure verwendet. Die Salzbildung kann in einem inerten

20 Lösungsmittel erfolgen wie einem Kohlenwasserstoff wie Hexan, Cyclohexan, Benzol oder Toluol; oder einem Ether wie MTBE, Diethylether, Dibutylether oder THF; oder einem Alkohol wie Methanol, Ethanol, Propanol, iso-Propanol, Butanol oder iso-Butanol. Zum Umkristallisieren benutzt man zweckmäßigerweise

25 einen Alkohol wie Methanol, Ethanol, Propanol, iso-Propanol, Butanol oder iso-Butanol. Bevorzugt wird iso-Propanol verwendet. Zur Verbesserung der Kristallisation kann die Lösung gekühlt werden. Im Falle, daß das gebildete Salz spontan ausfällt, wird es über Erhitzen wieder in Lösung gebracht und langsam unter

30 Abkühlung wieder auskristallisiert. Falls erforderlich kann die Kristallisation mehrfach durchgeführt werden.

Die Racematspaltung der funktionalisierten Amine kann vorteilhaft auch über Enzyme wie Esterasen oder Lipasen durchgeführt werden.

35

Als Esterasen und Lipasen sind für das erfindungsgemäße Verfahren prinzipiell alle aus Pflanzen, Tieren oder Mikroorganismen verfügbaren Esterasen und Lipasen geeignet. Vorteilhaft sind mikrobielle Lipasen geeignet, die beispielsweise aus eukaryontischen

40 Organismen wie Pilzen oder Hefen oder prokaryontischen Organismen wie Bakterien isolierbar sind. Besonders gut geeignet sind bakterielle Lipasen aus den Gattungen Bacillus oder Pseudomonas, z.B. Amano P oder die Lipase aus Pseudomonas spec. DSM 8246 oder Lipasen aus Pilzen wie Aspergillus oder aus Hefen wie Candida

45 oder Yarrowia. Weitere vorteilhaft geeignete Lipasen sind beispielsweise von der Firma Novo Nordisk kommerziell erhältlichen Enzyme, insbesondere die Lipasen SP 523, SP 524, SP 525, SP 526

und Novozym® 435, die aus Hefen wie *Candida antarctica* gewonnen werden. Weitere Beispiele sind die von Roche Molecular Biochemicals (Roche Diagnostic GmbH, Penzberg) kommerziell erhältlichen Lipasen Chirazyme L1, L2, L3, L4, L5, L6, L7 und L8.

5

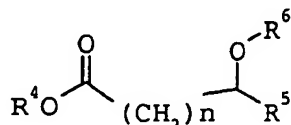
Die Lipasen können in nativer oder immobilisierter Form eingesetzt werden. Die immobilisierte Lipasen können mikroverkapselt werden, mit Präpolymerisaten emulgiert und polymerisiert sein, mit bifunktionellen Substanzen (Oligomeren, Aldehyden etc.)

10 vernetzt sein oder an anorganische oder organische Trägermaterialien, wie z.B. Celite, Lewatit, Zeolithe, Polysaccharide, Polyamide oder Polystyrolharze, gebunden vorliegen. Besonders bevorzugt sind die Lipasen Novozym® 435 und Chirazyme L2.

15 Die Reaktion mit den Esterasen oder Lipasen findet im Allgemeinen bei Atmosphärendruck statt, gegebenenfalls unter Inertgas, wie Stickstoff oder Argon. Sie kann aber auch unter erhöhten Druck ausgeführt werden.

20 Die Temperatur für die Umsetzung der racemischen Amine der Formel VII mit den für die Racematspaltung geeigneten Estern, die in alpha Position zum Carbonylkohlenstoff ein Sauerstoffatom tragen, speziell den Estern mit der allgemeinen Formel VIII

25



(VIII)

30 liegt üblicherweise bei 0 bis 90°C, bevorzugt bei 10 bis 60°C, besonders bevorzugt bei 20 bis 50°C. Die Substituenten der bevorzugten Ester VIII haben die oben genannte Bedeutung.

Die Umsetzung des Esters mit dem racemischen funktionalisierten  
 35 Amin, das heißt dem entsprechenden Aminoalkohol oder Diamin unter Enzymkatalyse wird üblicherweise bei Raumtemperatur ausgeführt. Die Reaktionszeiten dafür betragen je nach Substrat 1 bis 48 Stunden. Sekundäre Aminoalkohole bzw. Diamine benötigen in der Regel längere Reaktionszeiten als primäre Aminoalkohole oder  
 40 Diamine. Die geringere Reaktivität sekundärer Amine kann auch durch eine gegenüber primären Aminen erhöhte Menge an Katalysator ausgeglichen werden.

Pro Mol racemischen Amin werden 0,5 bis 2,0 Mol, bevorzugt 0,5  
 45 bis 1 Mol Ester eingesetzt. Die erforderliche Enzymmenge hängt von der Aktivität der Enzympräparation und der Reaktivität des Amins ab und kann leicht durch Vorversuche ermittelt werden. In

## 19

der Regel werden 0,1 bis 10 Gew.-%, bevorzugt 1 bis 5 Gew.-% der immobilisierte Enzympräparation (bezogen auf das racemische Amin) eingesetzt. Novozym® 435 hat eine Aktivität von etwa 7000 PL U/g - 10000 PL U/g (PL = Propyllaurat Units, Units werden auf Propyl-5 laurat als Substrat bezogen).

Die zuzusetzende Menge an Enzym hängt von der Art des Enzyms und der Aktivität der Enzympräparation ab. Die für die Reaktion optimale Enzymmenge kann leicht durch einfache Vorversuche 10 ermittelt werden.

Der Reaktionsverlauf läßt sich leicht mit üblichen Methoden wie Gaschromatographie oder Hochdruckflüssigchromatographie verfolgen. Wenn der gewünschte Umsatz, in der Regel 50 %, erreicht 15 ist, wird die Reaktion vorzugsweise durch Entfernen des Katalysators, beispielsweise durch Abfiltrieren des (geträgerten) Enzyms, beendet. Die Reaktion kann beispielsweise auch durch Zugabe von Enzym zerstörenden Substanzen wie Säuren oder Laugen oder durch Erhitzen gestoppt werden. Bei kontinuierlicher Fahr- 20 weise kann der Umsatz über die Belastung des Enzyms, d.h. der Menge Amin, die pro Zeiteinheit durch den Enzymreaktor gepumpt wird, geregelt werden. Das Verfahren kann vorzugsweise kontinuierlich geführt werden, aber auch batch-weise oder semi-kontinuierlich durchgeführt werden.

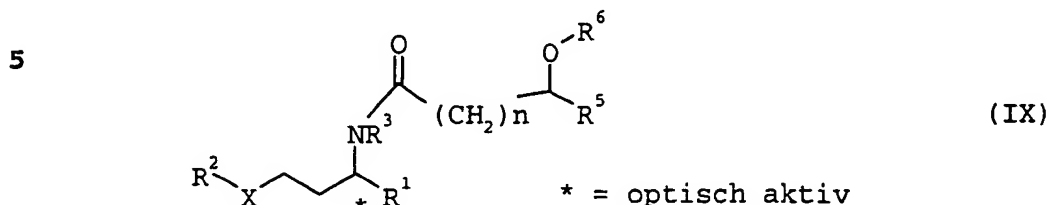
25

Die enzymkatalysierte Racematspaltung kann sowohl in protischen oder aprotischen Lösungsmitteln als auch lösungsmittelfrei durchgeführt werden. Geeignete Lösungsmittel sind z.B. Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Cyclohexan oder Toluol, Ether wie z.B. Diethyl- 30 ether, Dioxan, Methyl-tert.-butylether, tert.-Amyl-methylether oder THF, Nitrile, wie Acetonitril, Butyronitril, Alkohole, wie tert.-Butanol, 3-Methyl-3-pentanol, und halogenierte Kohlenwasserstoffe wie z.B. Methylenchlorid.

35 Die Reaktion verläuft besonders gut, wenn die Lösungsmittel und Einsatzstoffe möglichst wasserfrei vorliegen. Vorteilhaft werden für die Racematspaltung die Lösungsmittel und Einsatzstoffe Amin und Ester getrocknet. Dies kann prinzipiell in jeder dem Fachmann bekannten Weise erfolgen, z.B. durch azeotrope Trocknung oder 40 durch Trockenmittel wie Natriumsulfat, Magnesiumsulfat, KOH, Phosphorpentoxid, Molekularsieb, Kieselgel oder Aluminiumoxid.

## 20

Am Ende der enzymkatalysierten Racematspaltung liegt ein Gemisch aus dem acylierten Amin-Enantiomer der allgemeinen Formel IX



10

dem nicht umgesetztem Amin-Enantiomer, dem bei der Acylierung aus dem Ester freigesetzten Alkohol und evtl. im Überschuß eingesetztem Ester vor. Zur Trennung dieses Gemischs eignen sich insbesondere destillative und extraktive Verfahren. So können

15 niedrig siedende Amine direkt aus dem Reaktionsgemisch abdestilliert werden. Das Amid läßt sich anschließend destillativ oder extraktiv vom Alkohol und gegebenenfalls Ester abtrennen und kann dann in üblicher Weise, beispielsweise durch Kochen mit

20 Natron- oder Kalilauge, unter Racemisierung oder auch ohne Racemisierung (siehe US 5,905,167) hydrolysiert werden. US 5,905,167 beschreibt in den Spalten 2 bis 5 und in Beispiel 2 ein Verfahren zur Spaltung von Amiden unter Erhalt des Stereozentrums. Das bei der Hydrolyse gebildete zweite Amin-Enantiomer kann von der als Salz vorliegenden Carbonsäure destillativ oder extraktiv isoliert

25 werden. Das geschieht bevorzugterweise durch Extraktion, wobei als Extraktionsmittel Ether wie Diethylether, Methyl-tert.-Butylether und Dibutylether, halogenierte Kohlenwasserstoffe wie Dichlormethan oder Trichlorethylen oder Kohlenwasserstoffe wie Pentan, Hexan, Cyclohexan, Benzol, Toluol und Xylol eingesetzt

30 werden. Eine ebenfalls bevorzugte Ausführungsform der Isolierung des Amins ist die Wasserdampfdestillation. Eine besonders geeignete Ausführungsform der Erfindung besteht darin, daß man die Spaltung bei einer so hohen Temperatur ausführt, daß das erhaltene Reaktionsprodukt (Amin) mit dem Wasserdampf über-

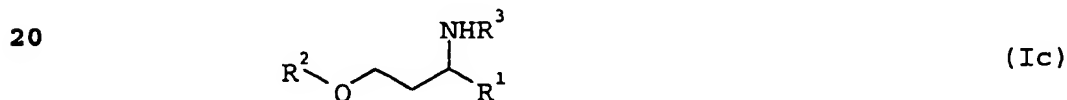
35 destilliert und so gleich aus dem Reaktionsgemisch entfernt wird, während die Säure, die bei den alkalischen Bedingungen dissoziiert vorliegt, in der Vorlage zurückbleibt. Auf den genannten Wegen lassen sich prinzipiell Amine in den erfindungsgemäßen Verfahren aufarbeiten.

40

45

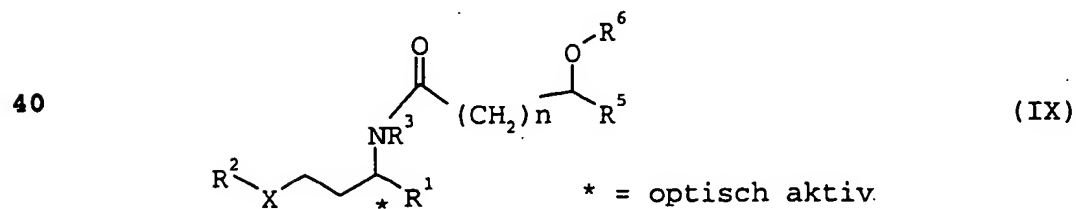
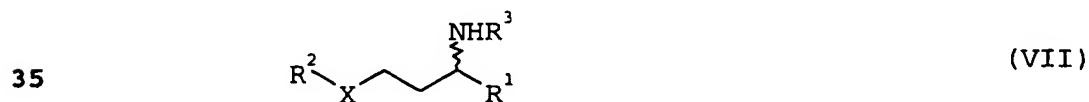
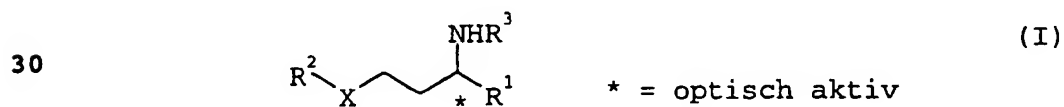
## 21

- Das gewonnene freie Amin kann entweder als weiteres Wertprodukt für weitere Synthesen verwendet werden oder aber vorteilhaft nach Racemisierung in den Prozeß auf Stufe des Verfahrensschritt (d) rückgeführt werden. Auch das direkt unter Racemisierung
- 5 gespaltene Amid kann vorteilhaft auf dieser Stufe in den Prozeß rückgeführt werden. Auf diese Weise kann theoretisch das gesamte Racemat in das gewünschte Enantiomer überführt werden. Solche Racemisierungen können z.B. unter denselben Bedingungen, unter denen Amine aus Alkoholen oder Ketonen hergestellt werden
- 10 ("reduktive Aminierung"), durchgeführt werden. Die bei der Hydrolyse gebildete Säure kann nach Ansäuern der Hydrolyselösung vorzugsweise extraktiv zurückgewonnen und nach üblichen Verfahren verestert und rückgeführt werden.
- 15 Vorteilhaft eignen sich die erfindungsgemäßen Verfahren zur Herstellung von racemischen Aminoalkoholen der allgemeinen Formel Ic sowie zur deren Racematspaltung über enantioselektive Acylierung



in der die Substituenten die oben genannte Bedeutung haben.

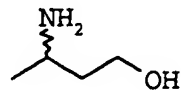
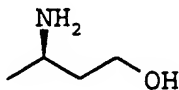
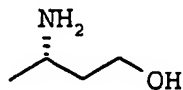
- 25 Die Erfindung betrifft weiterhin Verbindungen der Formel I, VII und IX:



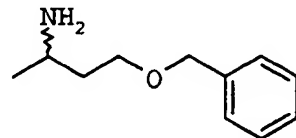
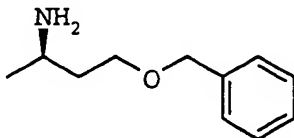
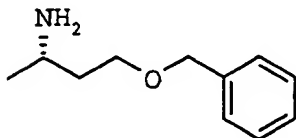
## 22

in der die Substituenten und Variablen in den Formeln I, VII und IX die oben genannte Bedeutung haben. Bevorzugte Verbindungen der Formeln I, VII und IX sind die folgenden Verbindungen:

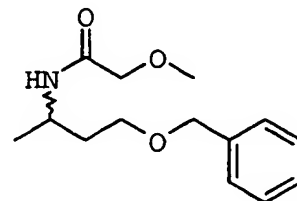
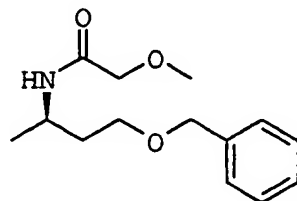
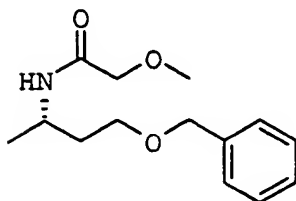
5



10



15



20

Die erfindungsgemäßen Verfahren eignen sich nicht nur als Herstellungsverfahren zur Produktion optisch aktiver primärer und sekundärer funktionalisierter Amine wie Aminoalkohole oder Diamine, sondern können auch Bestandteil von komplizierten chemischen Mehrstufensynthesen, beispielsweise bei der Herstellung von Arzneiwirkstoffen oder Pflanzenschutzmitteln, sein.

30

35

40

45

## 23

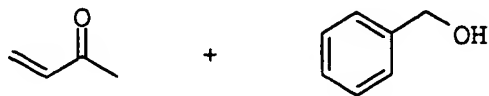
Die folgenden Beispiele dienen der Veranschaulichung der Erfindung.

## Beispiele

5

Schema II: Verfahren zur Herstellung von R- und S-1-Benzyl-oxy-3-aminobutan (= rac. BOBA)

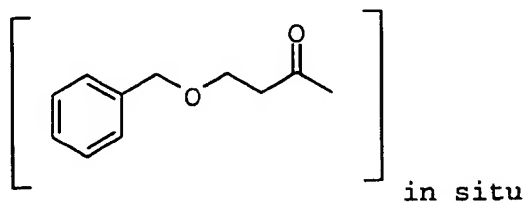
10



15

1. KO<sup>t</sup>Bu2. H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>

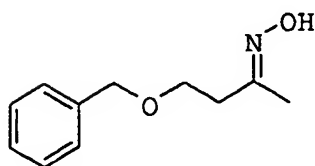
20



25

NH<sub>2</sub>OH in H<sub>2</sub>O

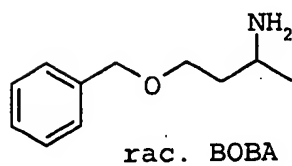
30



35

Raney-Ni  
150 bar H<sub>2</sub>  
80°C

40



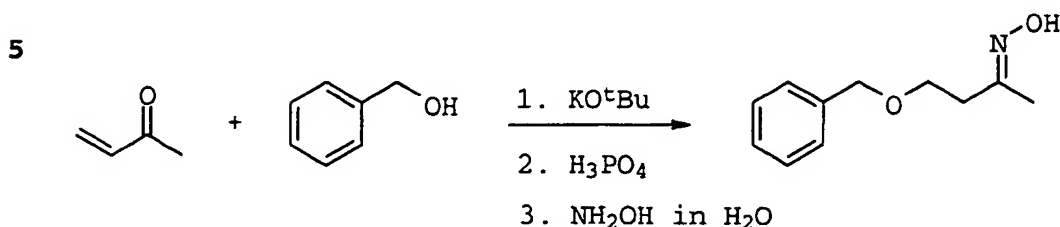
45



## 24

Beispiel 1: Verfahrensschritt (a) und (b):

Synthese von 1-Benzyl-3-butanonoxim (Schema III)



- 648 g (6.0 mol) Benzylalkohol wurden bei 0°C mit 2,6 g (24 mmol) Kalium-tert.-butanolat versetzt und 30 Minuten gerührt. Innerhalb von 30 Minuten wurden 441 g (6.3 mol) frisch destilliertes
- 15 Methyl-vinylketon zugetropft. Durch Kühlen wurde die Temperatur dabei bei 0 - 10°C gehalten. Nach beendeter Zugabe wurde noch eine Stunde bei 10°C nachgerührt. Anschließend wurden 2,8 g (24 mmol) ortho-Phosphorsäure (als 85 %-ige wäßrige Lösung) zugetropft. Das Gemisch wurde auf Raumtemperatur (= 23 °C) erwärmt.
- 20 Laut. <sup>1</sup>H-NMR entstand bei der Reaktion 1-Benzyl-3-butanon (<sup>1</sup>H-NMR: δ = 2.05 (s; 3H), 2.60 (t, J = 7.0 Hz; 2H), 3.65 (t, J = 7.0 Hz; 2H), 4.45 (s, 2H), 7.25 (m, 5H).

- Zu dem rohen 1-Benzyl-3-butanon wurde unter heftigem Rühren
- 25 471 g einer 51.7 %-igen wäßrigen Lösung (7.37 mol) von Hydroxylamin so zugetropft, so daß die Reaktionstemperatur bei ca. 35°C blieb. Anschließend wurde 15 Stunden nachgerührt. Anderntags wurde die obere, wäßrige Phase abgetrennt, die untere, organische Phase mit 500 ml Toluol aufgenommen und am Wasserabscheider er-
- 30 hitzt bis kein Wasser mehr mit übergeht. Das Lösungsmittel und flüchtige Bestandteile wurden bei 0.5 mm abdestilliert (Badtemperatur: 100°C), als Rückstand blieben 1100 g (95 %) 1-Benzyl-3-butanon-oxim als E/Z-Gemisch.

- 35 Hauptisomer (ca. 65 %):

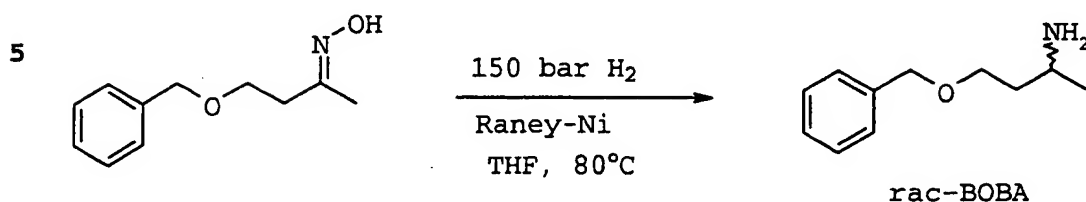
<sup>1</sup>H-NMR: δ = 1.90 (s; 3H), 2.50 (t, J = 7.0 Hz; 2H), 3.65 (t, J = 7.0 Hz; 2H), 4.50 (s, 2H), 7.30 (m, 5H), 9.30 (s, breit, 1H).

- 40 Mindermengenisomer (ca. 35 %):

<sup>1</sup>H-NMR: δ = 1.95 (s; 3H), 2.75 (t, J = 7.0 Hz; 2H), 3.65 (t, J = 7.0 Hz; 2H), 4.50 (s, 2H), 7.30 (m, 5H), 9.30 (s, breit, 1H).

## 25

Beispiel 2: Hydrierung zu 1-Benzyl oxy-3-aminobutan (= rac. BOBA)  
[Verfahrensschritt (c), Schema IV]



10

In einem Autoklaven wurden 100 g Raney-Nickel in 300 ml THF vorgelegt und mit einer Lösung von 850 g (4.4 mol) 1-Benzyl oxy-3-butanon-oxim in 2.5 l THF versetzt. Es wurden 100 bar Wasserstoff auf den Autoklaven gestellt und unter Rühren auf 80°C aufgeheizt.

15 Dabei setzte eine exotherme Reaktion ein, durch Nachdosieren des Wasserstoffgases wurde der Druck konstant gehalten. Nach beendeter Wasserstoffaufnahme, wurde der Druck auf 150 bar erhöht und noch 4 Stunden nachgerührt. Anschließend wurde abgekühlt, der Rührer abgestellt und vom Katalysator abdekantiert. Die leicht

20 trübe Produktlösung wurde über Kieselgur filtriert und das klare Filtrat am Rotavapor vom Lösungsmittel befreit. Der schwerflüchtige Rückstand wurde anschließend im Ölpumpenvakuum fraktioniert destilliert. Bei 1.3 mm / 85 - 87°C geht das Produkt rac-BOBA als klare Flüssigkeit über.

25

Ausbeute: 646 g (83 %)

<sup>1</sup>H-NMR: δ = 1.05 (d, J= 7 Hz; 3H), 1.35 (s, breit; 2H), 1.65 (mc; 2H), 3.10 (mc; 1H), 3.55 (mc; 2H), 4.50 (s, 2H), 7.30

30 (m, 5H).

Beispiel 3: Racematspaltung [Verfahrensschritt (d)]

A. Enantiomerenanalytik des BOBA:

35

Derivatisierung (Schema V):

0.5 g Amin wurden in 25 ml Diethylether gelöst. Die Lösung wurde auf 0°C abgekühlt und in einem Zuge wurden 0.2 ml Benzoylchlorid

40 zugegeben. Das Gemisch wurde bei Raumtemperatur noch 30 Minuten gerührt und dann mit 10 ml Wasser versetzt. Die wäßrige Phase wurde abgetrennt und die obere organische Phase nacheinander mit je 10 ml 10 %-iger Salzsäure, Wasser und gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die Reaktionslösung wurde über

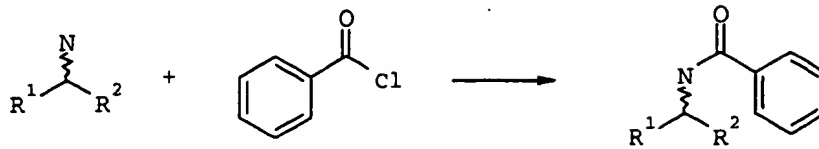
45 Natriumsulfat getrocknet. Es wurden dann 1 ml der Lösung ent-

## 26

nommen, mit 5 ml n-Hexan verdünnt und durch HPLC-Chromatographie analysiert.

## Schema V: Derivatisierung

5



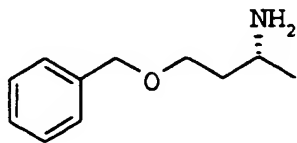
10

Säule: Chiralcel OD  
Daicel Chemical Industries, Ltd.  
Temperatur.: Raumtemperatur  
15 Detektor: Absorption bei 214 nm  
Einspritzmenge: 20 µl  
Elutionsmittel: n-Hexan / i-Propanol / Ethanol  
(300:50:0.8 v/v/v)  
Fluß: 1.3 ml / Min (bei ca. 40 kg/cm<sup>2</sup>)

20

Retentionszeiten:

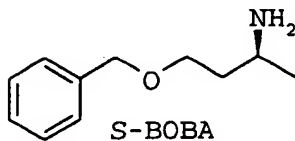
25



R-BOBA

Retentionszeit: 8,7 Min

30



S-BOBA

Retentionszeit: 8,0 Min

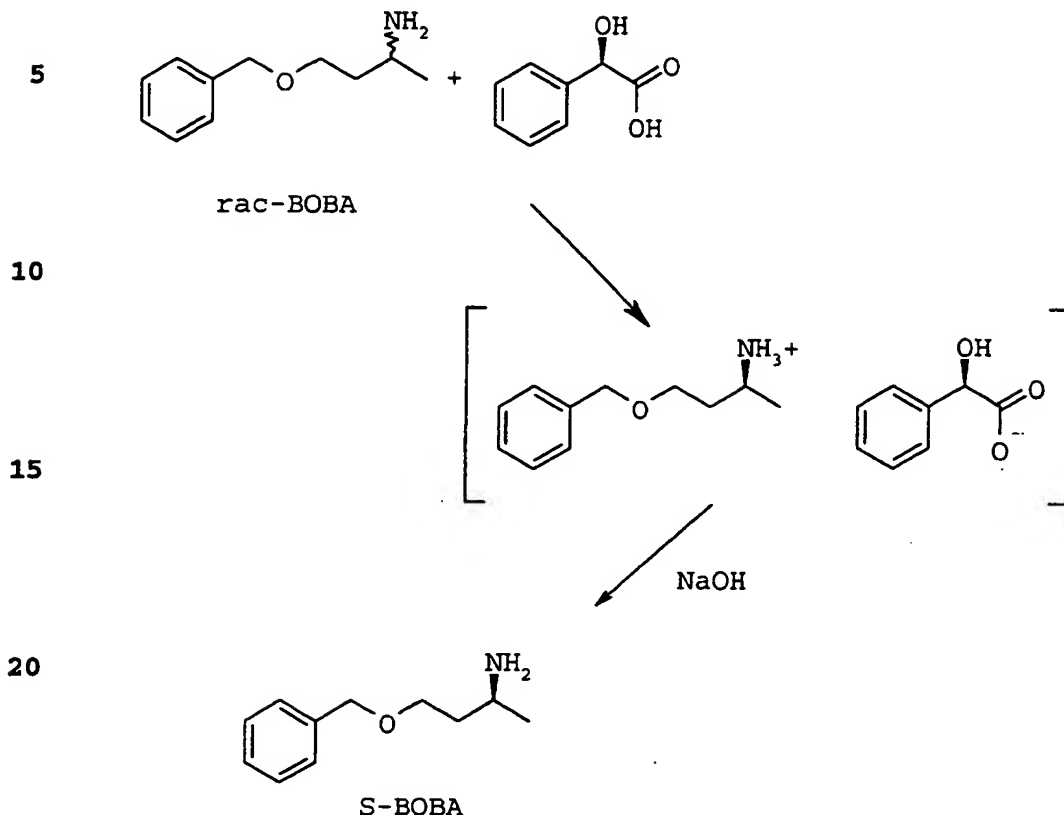
35

40

45

## 27

## Beispiel 4: Racematspaltung durch Kristallisation



Zu einer Lösung von 12.8 g (71.5 mmol) rac-BOBA in 70 ml iso-Propanol wurde eine Lösung von 2.15 g (35.6 mmol) Essigsäure und 5.4 g (35.6 mmol) D-Mandelsäure in 50 ml iso-Propanol getropft. Der ausgefallene Feststoff wurde durch Erhitzen wieder in Lösung gebracht und dann zum Auskristallisieren stehengelassen.

Aus einer Probe des abgesaugten Salzes wurde das gebundene Amin durch Behandlung mit Natronlauge freigesetzt.

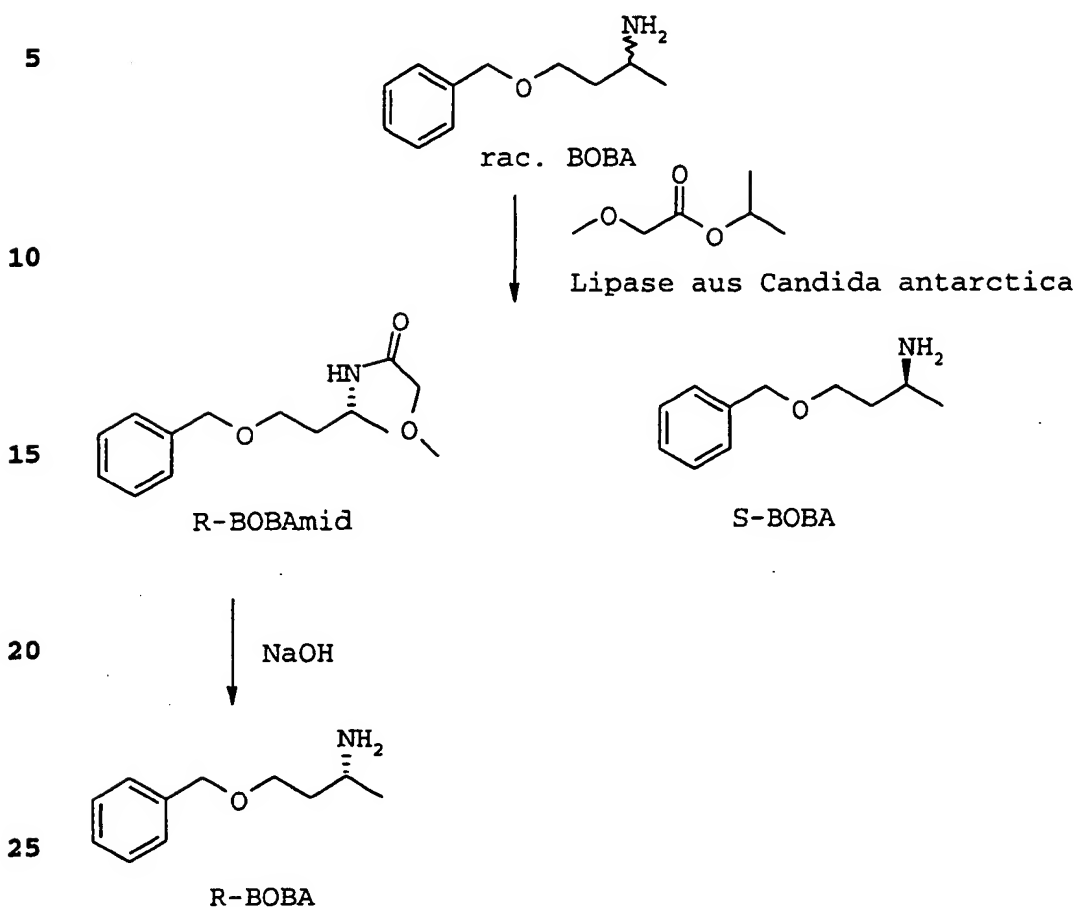
Laut. HPLC-Analytik wies das S-BOBA einen ee-Wert von 50.5 % auf.

Daraufhin wurde das ausgefallene Salz nochmals aus 100 ml iso-Propanol umkristallisiert. Anschließend wurde das Amin aus dem gebildeten Salz durch Behandlung mit 10 ml 50 %-iger Natronlauge freigesetzt, mit 50 ml Ether extrahiert und der Extrakt eingengt. Es blieben 2.2 g (34 %) S-BOBA zurück.

Laut. HPLC-Analytik betrug die Enantiomerenreinheit 90 % ee.

## 28

## Beispiel 5: Racematspaltung durch enzymkatalysierte Racematspaltung



1500 g (8.43 mol) rac-BOBA wurden auf 0°C gekühlt und mit 523 g  
 30 (3.96 mol) Methoxyessigsäure-iso-Propylester versetzt. Es wurden  
 75 g Novozym 435® zugegeben und unter Rühren auf Raumtemperatur  
 (ca. 23°C) erwärmt. Nach 15 Stunden wurde der Katalysator ab-  
 filtriert und mit 1 l Toluol gewaschen. Das Filtrat wurde im  
 Vakuum (20 mbar) von flüchtigen Bestandteilen befreit und  
 35 anschließend in einem Dünnschichtverdampfer destilliert (1.0 mbar,  
 180°C). Als Kopfdestillat ging S-BOBA bei (95 - 98°C) über, als  
 Schwertsieder ging R-BOBAmid in den Destillationssumpf.

Es wurden 802.5 g (53 %) S-BOBA erhalten, das laut HPLC-Analytik  
 40 eine optische Reinheit von 90 % ee aufweist.

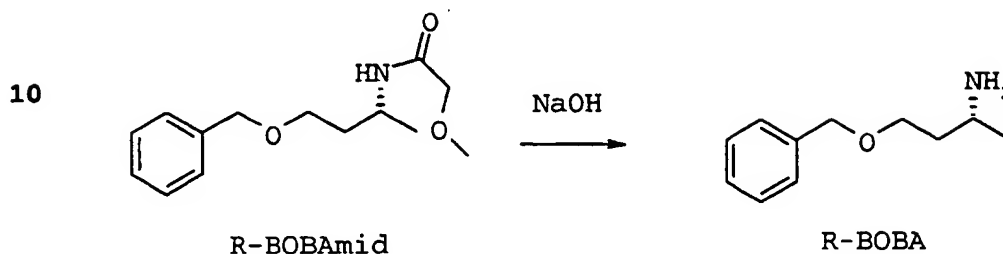
Als Sumpf fielen 964 g (45.5 %) R-BOBAmid (opt. Reinheit: 98% ee)  
 an.

29

R-BOBamid,  $^1\text{H-NMR}$ :  $\delta$  = 1.20 (d,  $J$  = 7 Hz; 3H), 1.65 - 1.95 (mc; 2H), 3.15 (s; 3H), 3.50 - 3.70 (mc; 2H), 3.75 und 3.85 (AB-System,  $J_{\text{AB}}$  = 10.5 Hz; 2H), 4.20 (mc; 1H), 4.50 (s, 2H), 6.90 (s, breit; 1H), 7.10 - 7.40 (m, 5H).

5

Beispiel 6: Spaltung des R-BOBamids



15

Eine Mischung aus 918 g (3.66 mol) R-BOBamid und 900 g Triethanolamin wurde bei 120°C mit 800 g (10 mol) 50 %-iger Natronlauge versetzt und drei Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Nach abkühlen, wurde mit 1.5 l Wasser verdünnt und dreimal mit je 1 l Diethylether extrahiert. Die vereinten Extrakte wurden nacheinander mit 1 l Wasser und 100 ml gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und dann eingeeengt. Als Rückstand blieben 625 g (95 %) R-BOBA als leicht gelbes Öl.

25 Die optische Reinheit betrug laut HPLC 97 % ee.

30

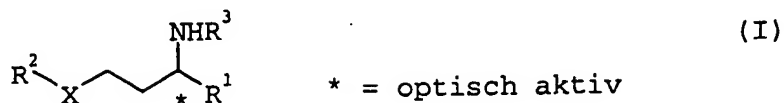
35

40

45

## Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen  
5 Formel I



- 10 dadurch gekennzeichnet, daß es folgende Verfahrensschritte umfaßt:

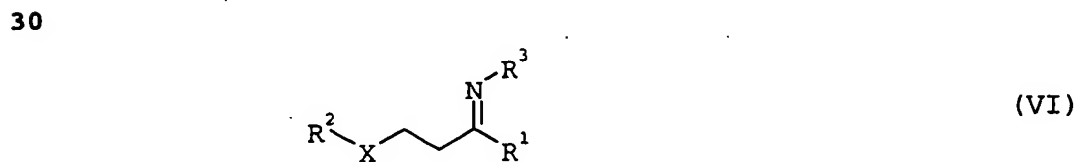
- a) Umsetzung von Verbindungen der allgemeinen Formel II



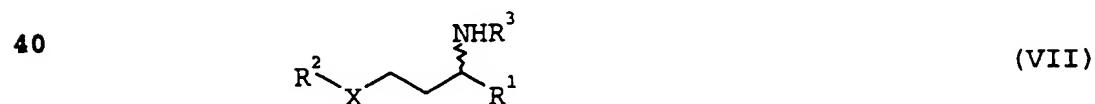
- 20 mit Verbindungen der Formel  $\text{R}^2-\text{XH}$  (III) in Gegenwart einer Base zu Verbindungen der allgemeinen Formel IV



- 25 b) Umsetzung der Reaktionslösung von Verbindungen der allgemeinen Formel IV mit einer Verbindung der allgemeinen Formel  $\text{NH}_2\text{R}^3$  (V) zu Verbindungen der allgemeinen Formel VI



- 35 c) Hydrierung von Verbindungen der allgemeinen Formel VI zu Verbindungen der allgemeinen Formel VII



in Gegenwart eines Hydrierkatalysators,

## 31

- d) Racematspaltung von Verbindungen der allgemeinen Formel VII zu Verbindungen der allgemeinen Formel I mit einer optisch aktiven Carbonsäure oder mit Estern der allgemeinen Formel VIII

5



10

in Gegenwart einer Lipase oder Esterase, wobei die Substituenten und Variablen in den Formeln I, II, III, IV, V, VI, VII und VIII folgende Bedeutung haben:

- 15  $\text{R}^1$  substituiertes oder unsubstituiertes, verzweigtes oder unverzweigtes  $\text{C}_1$ - $\text{C}_{10}$ -Alkyl-,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_{10}$ -Alkenyl-,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_{10}$ -Alkinyl-, Arylalkyl-, Aryl-, Hetarylalkyl- oder Hetaryl-,
- 20  $\text{R}^2$  substituiertes oder unsubstituiertes, verzweigtes oder unverzweigtes  $\text{C}_1$ - $\text{C}_{10}$ -Alkyl-,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_{10}$ -Alkenyl-,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_{10}$ -Alkinyl-, Arylalkyl-, Aryl-, Hetarylalkyl- oder Hetaryl-,
- 25  $\text{R}^3$  Wasserstoff, Hydroxyl-, substituiertes oder unsubstituiertes, verzweigtes oder unverzweigtes  $\text{C}_1$ - $\text{C}_{10}$ -Alkyl-,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_{10}$ -Alkenyl- oder  $\text{C}_3$ - $\text{C}_{10}$ -Alkinyl-,
- $\text{R}^4$  substituiertes oder unsubstituiertes, verzweigtes oder unverzweigtes  $\text{C}_1$ - $\text{C}_{10}$ -Alkyl-,
- 30  $\text{R}^5$  Wasserstoff, substituiertes oder unsubstituiertes, verzweigtes oder unverzweigtes  $\text{C}_1$ - $\text{C}_{10}$ -Alkyl-,
- 35  $\text{R}^6$  Wasserstoff, substituiertes oder unsubstituiertes, verzweigtes oder unverzweigtes  $\text{C}_1$ - $\text{C}_{10}$ -Alkyl- oder substituiertes oder unsubstituiertes Phenyl,

X = Sauerstoff oder Stickstoff,

n = 0 oder 1.

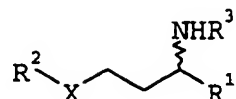
40

45



2. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel VII

5



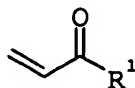
(VII)

10

dadurch gekennzeichnet, daß es folgende Verfahrensschritte umfaßt:

a) Umsetzung von Verbindungen der allgemeinen Formel II

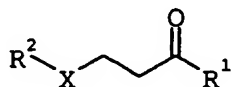
15



(II)

20

mit Verbindungen der Formel  $\text{R}^2-\text{XH}$  (III) in Gegenwart einer Base zu Verbindungen der allgemeinen Formel IV

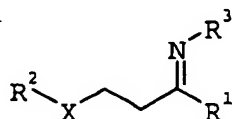


(IV)

25

b) Umsetzung der Reaktionslösung von Verbindungen der allgemeinen Formel IV mit einer Verbindung der allgemeinen Formel  $\text{NH}_2\text{R}^3$  (V) zu Verbindungen der allgemeinen Formel VI

30



(VI)

35

c) Hydrierung von Verbindung der allgemeinen Formel VI zu Verbindungen der allgemeinen Formel VII in Gegenwart eines Hydrierkatalysators, wobei die Substituenten und Variablen in den Formeln II, III, IV, V, VI und VII die gemäß Anspruch 1 genannte Bedeutung haben.

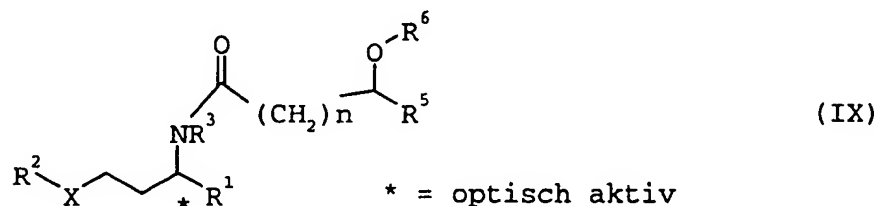
40

45

## 33

3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man zur Racematspaltung als optisch aktiven Carbonsäure eine Carbonsäure ausgewählt aus der Gruppe Weinsäure, Di-benzoyl-Weinsäure, Mandelsäure, Camphersäure, Campersulfonsäure, p-Hydroxy-Mandelsäure, p-Cl-Mandelsäure, Phenoxypropionsäure, p-Hydroxy-phenoxy-propionsäure oder Milchsäure verwendet.
4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man das bei der enzymkatalysierten Racematspaltung mit einem Ester unter Schritt 1 (d) erhaltene Gemisch aus optisch aktivem heteroatomsubstituierten Amin der allgemeinen Formel I und optisch aktivem heteroatomsubstituierten Amid der allgemeinen Formel IX

15



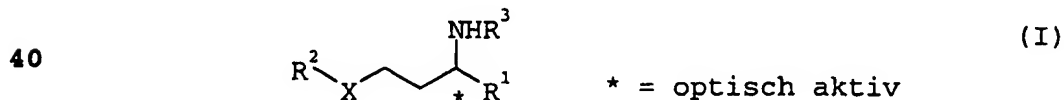
20

trennt, wobei die Substituenten und Variablen in der Formel IX die unter Anspruch 1 genannte Bedeutung haben.

5. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß man das Amid spaltet und das durch Spaltung erhaltende freie Amin gewinnt.
6. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß man das erhaltene Amid unter spaltenden Bedingungen racemisiert und in das Verfahren nach Anspruch 1 auf Stufe (d) zurückführt.
7. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß man das erhaltene Amin racemisiert und in das Verfahren nach Anspruch 1 auf Stufe (d) zurückführt.
8. Verfahren nach den Ansprüchen 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß man Verfahrensschritt (a) in Gegenwart eines unter Reaktionsbedingungen inerten, aprotischen Lösungsmittels durchführt.
9. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Base in Verfahrensschritt (a) in einem Bereich von 0,001 - 10 mol% bezogen auf die eingesetzte Menge der Verbindung der Formel III verwendet wird.

## 34

10. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß in Verfahrensschritt (a) als Base Alkali- oder Erdalkali-alkoholate oder starke basische Amine verwendet werden.
- 5 11. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß man die unter Verfahrensschritt (a) erhaltene Reaktionslösung vor der Umsetzung mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (V) neutralisiert.
- 10 12. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindungen der Formel IV, VI oder VII nach den Verfahrensschritten (a) bis (c) isoliert werden, bevor der nächste Verfahrensschritt begonnen wird.
- 15 13. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß als Verbindung der allgemeinen Formel  $\text{NH}_2\text{R}^3$  Hydroxylamin verwendet wird.
14. Verfahren nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß man  
20 Verfahrensschritt (b) in Gegenwart eines unter Reaktionsbedingungen inerten, protischen Lösungsmittels durchführt.
15. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß man in Verfahrensschritt (c) Hydrierkatalysatoren auf Basis  
25 Ni, Co, Pt, Pd, Ru oder Rh verwendet.
16. Verfahren nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß man als Hydrierkatalysator Raney-Nickel verwendet.
- 30 17. Verfahren nach Anspruch 13 oder 14, dadurch gekennzeichnet, daß die Hydrierung in einem Lösungsmittel durchgeführt wird.
18. Verfahren nach den Ansprüchen 14 bis 16, dadurch gekennzeichnet, daß die Hydrierung bei Normaldruck bis 300 bar  
35 durchgeführt wird.
19. Verbindungen der Formel I

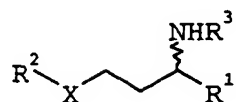


in der die Substituenten die in Anspruch 1 genannte Bedeutung haben.

35

## 20. Verbindungen der Formel VII

5



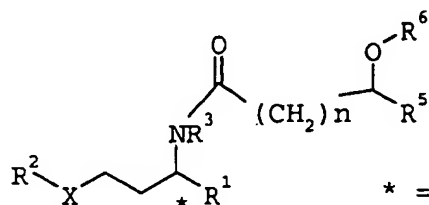
(VII)

in der die Substituenten und Variablen die in Anspruch 1 genannte Bedeutung haben.

10

## 21. Verbindungen der Formel IX

15



(IX)

\* = optisch aktiv

20

in der die Substituenten und Variablen die in Anspruch 1 genannte Bedeutung haben.

25

30

35

40

45